



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
Fundação Instituída nos termos da Lei 5.152 de 21/10/1966 – São Luís – Maranhão  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

**SÍNDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN: REVISÃO DE LITERATURA E  
RELATO DE NOVA MUTAÇÃO**

**Elis Vanessa de Lima Silva**

São Luís-MA  
2018

Elis Vanessa de Lima Silva

**SÍNDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN: REVISÃO DE LITERATURA E  
RELATO DE NOVA MUTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão -  
UFMA como requisito básico para  
obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra<sup>a</sup> Silma Regina  
Ferreira Pereira

São Luís-MA  
2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

SILVA, ELIS VANESSA DE LIMA.

Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen : Revisão de  
Literatura e Relato de Nova Mutação / ELIS VANESSA DE LIMA  
SILVA. - 2018.

50 f.

Orientador(a): SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,  
SÃO LUÍS, 2018.

1. Displasia. 2. Dyggve-Melchior-Clausen. 3. DYM. 4.  
Dymeclin. I. PEREIRA, SILMA REGINA FERREIRA. II. Título.

**ELIS VANESSA DE LIMA SILVA**

**SÍNDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN: REVISÃO DE LITERATURA E  
RELATO DE NOVA MUTAÇÃO**

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof.Dr.<sup>a</sup> Leopoldina Milanez da Silva Leite**  
Universidade Federal do Maranhão – UFMA  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS  
Departamento de Medicina II

---

**MsC.<sup>a</sup> Maria Juliana Rodvalho Doriqui**  
Hospital Infantil Dr. Juvêncio Mattos  
Maternidade de Alta Complexidade do Maranhão

---

**Prof.MsC.<sup>a</sup> Mara Silvia Pinheiro Cutrim**  
Universidade Federal do Maranhão – UFMA  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS  
Departamento de Medicina I

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser bom o tempo todo, minha força e consolo.

À Nossa Senhora Aparecida, mãe e intercessora, por sua proteção constante.

À minha família, pelo suporte, carinho e compreensão de minhas ausências.

Aos meus pais, por serem alicerce e inspiração constante, vocês são a razão de tudo.

À minhas irmãs, pelas danças, brincadeiras, cafés, chás e afetos. Amo vocês infinito.

Aos primos e amigos, vocês sabem quem são, por serem leveza, risos e escapismo.

Aos presentes que a Medicina trouxe consigo, amigos do Caixa Alta, Tapetes, Lapada e Lulus, obrigada por todas as memórias, vocês fizeram a jornada mais leve.

Aos companheiros diários de internato e de vida Fabrício, nossos interesses se entrelaçaram desde aquela conversa sobre literatura no CAMAR; Dimítrios, meu melhor terapeuta; Bianca, dona de uma beleza interior e exterior enormes; Laerde, amigo cujas obras de ficção muito nos alegraram; José, pelo enorme e bondoso coração; e Gilberto, companheiro de piscina, ciência e astrofísica. Vocês me arrancam os melhores sorrisos e fizeram todas as manhãs de enfermaria imensamente mais felizes.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Silma, por orientar meus primeiros passos na vida científica e na genética, por me proporcionar oportunidades ímpares e por ser além de orientadora, uma grande amiga, terá sempre um lugar especial em meu coração.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Juliana, pelo amor e dedicação à Genética Médica, que me encantaram por essa especialidade. A senhora é uma grande inspiração.

Aos amigos da LAGeM, LabGeM, LAONC, LACC – especialmente ao Beleza LACC, por todas as experiências, crescimento pessoal e profissional proporcionados.

Aos amigos da Monitoria de Semiologia, com quem descobri meu amor pela docência.

Aos Mestres que me foram força e inspiração durante o caminho, em especial Prof<sup>a</sup> Ana Cristina, Prof<sup>a</sup> Mônica Gama e Prof. Fabrício Valois, vocês imortalizam em seus alunos muito mais que apenas Medicina.

À Valérie Cormier-Daire e equipe, pela análise molecular dos pacientes e familiares da Família 1, colaborações assim contribuem com a prosperidade da ciência.

Aos pacientes que me foram escola em momentos de doença e fragilidade, levo vocês com carinho e gratidão.

À Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra e Materno Infantil, por serem minha segunda casa e sede inúmeros aprendizados.

*“An unhappy patient comes to a doctor to offer him an illness – in the hope that this part of him, at least (the illness) may be recognizable. His proper self he believes to be unknowable. In the light of the world he is nobody: by his own lights the world is nothing*

*But if the man can begin to feel recognized and such recognition may begin to include aspects of his character which he has not yet recognized himself, then the hopeless nature of his unhappiness may have been changed; he may even have the chance of being happy.”*

(John Berger, A Fortunate Man)

**Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen: Revisão de Literatura e Relato de Nova  
Mutação**

**Dyggve-Melchior-Clausen Syndrome: Review and Novel Mutation Report**

Elis Vanessa de Lima Silva<sup>1</sup> | Silma Regina Ferreira Pereira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-  
MA, Brasil

<sup>2</sup> Professora Titular do Departamento de Biologia da Universidade Federal do  
Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

Nota do Autor

Artigo a ser submetido ao American Journal of Medical Genetics

**Correspondência**

Silma Regina Pereira Ferreira, Laboratório de Genética e Biologia Molecular,  
Departamento de Biologia, Universidade Federal do Maranhão. Av. dos Portugueses, 1966,  
Cidade universitária Dom Delgado, Bacanga, CEP: 65085-580, São Luís, Maranhão, Brasil.

Email: silmaregina@yahoo.com.br

## RESUMO

A Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) é uma forma rara de displasia espondiloepimetáfisária progressiva, com prevalência menor que 1:1.000.000, com herança autossômica recessiva, resultante de uma mutação do gene *DYM*, mapeado em 18q12-21.1, cujo produto é a proteína Dimeclina, envolvida no transporte celular de vesículas de e para o complexo de Golgi. O fenótipo da Síndrome de DMC consiste principalmente em baixa estatura e deformidades esqueléticas características acompanhadas de déficit intelectual, fazendo diagnóstico diferencial com as mucopolissacaridoses. Sua forma alélica, a Síndrome de Smith McCort (SMC), apresenta fenótipo semelhante, porém a deficiência intelectual é ausente. Neste trabalho, descrevemos sete casos em três famílias do Estado do Maranhão, com achados típicos de deficiência intelectual, baixa estatura desproporcionada, tronco curto, rizomelia e deformidades articulares, bem como alterações radiológicas bem caracterizadas: cristas ilíacas rendilhadas e platispondilia com corpos vertebrais com dupla corcova e afilamento anterior. O sequenciamento do gene *DYM* evidenciou duas variantes, das quais uma é descrita pela primeira vez, c.1000delA (p.S334fs), e a outra, c.T1624C (p.C542R), foi previamente descrita em Portugal. Neste trabalho é feita a correlação entre os fenótipos e as mutações detectadas nos sete casos.

**Palavras-chave:** Dyggve-Melchior-Clausen; Dymeclin; *DYM*; Displasia espondiloepimetáfisária.



### ABSTRACT

Dyggve-Melchior-Clausen syndrome (DMC) is a rare form of progressive spondylo-epi-metaphyseal dysplasia, with a prevalence of less than 1: 1,000,000, and an autosomal recessive inheritance resulting from a *DYM* gene mutation mapped on chromosome 18q12-21.1, whose product is the protein Dymeclin, involved in the cellular transport of vesicles to and from the Golgi complex. The phenotype of DMC syndrome consists mainly of short stature and characteristic skeletal deformities accompanied by intellectual disability, which makes it a differential diagnosis of mucopolysaccharidoses. Its allelic form, Smith McCort Syndrome (SMC), presents similar phenotype, but with no impairment in cognition. In this study, we describe seven cases in three families from the State of Maranhão - Brazil, with the typical findings of intellectual deficiency, disproportionate short stature, short trunk, rhizomelic shortening of limbs and articular deformities, as well as characteristic radiological alterations: lacy iliac crests and platyspondyly with double-humped end plates and anterior pointing. Sequencing of the *DYM* gene revealed two variants, a novel pathogenic variant, c.1000delA (p.S334fs), and a previously described variant, c.T1624C (p.C542R), which was found in a patient at Portugal.

**Keywords:** Dyggve-Melchior-Clausen; Dymeclin; *DYM*; Spondylo-epi-metaphyseal dysplasia.

**SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
1.1 Histórico .....	5
1.2 Aspectos Clínicos.....	6
1.3 Aspectos Radiológicos .....	7
1.4 Base Genética.....	7
1.5 Fisiopatologia .....	8
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
3.1 Família 1.....	11
3.2 Família 2.....	14
3.3 Família 3.....	15
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>19</b>
<b>6. APÊNDICES .....</b>	<b>23</b>
6.1 Apêndice 1 - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido.....	23
6.2 Apêndice 2 – Tabela de alterações fenotípicas .....	27
6.3 Apêndice 3 – Tabela de mutações.....	28
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>30</b>
7.1 Anexo 1 - Normas de Submissão do Artigo Original .....	30
7.2 Anexo 2 - Parecer Consubstanciado do CEP .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) é uma condição genética de herança autossômica recessiva, caracterizada por nanismo associado a deficiência intelectual, fazendo parte do grupo das displasias espondiloepimetafisárias – SEMD (Bonafe *et al.*, 2015). Com cerca de 100 casos relatados na literatura e uma prevalência de menos que 1 em 1 milhão, a Síndrome de DMC é uma doença rara, clinicamente semelhante às mucopolissacaridoses, fazendo diagnóstico diferencial com as mesmas, e cujo diagnóstico é baseado em achados clínicos e radiológicos, e a confirmação obtida pelo sequenciamento do gene *DYM* (El Ghouzzi, 2009).

Nesse artigo apresentamos uma breve revisão narrativa sobre o tema e descrevemos alterações clínicas, radiológicas e laboratoriais em sete pacientes diagnosticados com esta síndrome em três famílias do Estado do Maranhão, no Nordeste do Brasil, que desconhecem parentesco entre si. Em 1979, Toledo *et al.* relataram dois casos desta displasia em uma família também do Nordeste do Brasil, porém no presente trabalho, descrevemos pela primeira vez, os achados moleculares desta síndrome no país, e relatamos uma nova mutação no gene *DYM*.

### 1.1 Histórico

Descrita por Dyggve, Melchior e Clausen (1962), a Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (OMIM #223800) foi inicialmente denominada doença de Morquio-Ulrich e classificada como uma mucopolissacaridose (MPS), devido ao isolamento de níveis supostamente elevados de mucopolissacarídeos (sulfato de condroitina B e ácido hialurônico alterado) na urina dos pacientes (Clausen, Dyggve, & Melchior, 1963; McKusick, 1969).

Somente a partir de 1974 o termo Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen foi apresentado por Naffah e Taleb (Beighton, 1990) bem como, posteriormente, a Síndrome foi removida da classificação de MPS, pois além de ausência de características clínicas e

laboratoriais esperadas, como opacificação de córnea e mucopolissacaridúria (Spranger, Maroteaux & Kaloustian, 1975; Toledo *et al.*, 1979), estudos constataram que as anormalidades bioquímicas da Síndrome de DMC eram incompatíveis com MPS, supondo se tratar de alguma desordem metabólica desconhecida que afetasse células mesenquimais e neurais (Beck, Lücke & Kresse, 1984; Rastogi, Clausen, Melchior & Dyggve, 1977, Spranger *et al.*, 1975).

## 1.2 Aspectos Clínicos

As Síndrome de DMC é progressiva, sendo o fenótipo sutil ao nascimento e, dentre suas características clínicas, destacam-se baixa estatura de início pós-natal, predominantemente de tronco, rizomelia, desvios na coluna, mobilidade articular reduzida, microcefalia, facies grosseira, caracterizada por filtro longo, macrostomia, macrognatia e prognatismo mandibular, pescoço curto, tórax em barril, mãos e pés largos, marcha anserina e deficiência intelectual variável, de moderada a severa, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Observa-se ainda ausência de opacificação de córnea, deficiência auditiva, cardiopatias e organomegalias, diferenciando clinicamente a síndrome de DMC das MPS (Beighton, 1990; Spranger *et al.*, 1975; Paupe *et al.*, 2004; Aglan *et al.*, 2009).

Em 1976, Spranger, Bierbaum e Herrmann reconheceram uma variante clínica da Síndrome de DMC que havia sido descrita em 1958 por Smith e McCort como Osteocondrodistrofia tipo Morquio-Bralisford, a qual apresenta as mesmas características clínico-radiológicas da Síndrome de DMC, porém não cursa com deficiência intelectual sendo denominada Síndrome de Smith McCort (SMC) (OMIM #607326).

Ambas as variantes cursam com complicações ortopédicas diversas, tais como subluxação de quadril, desalinhamento de coluna, geno *valgo* e, hipoplasia de odontóide levando a instabilidade atlantoaxial e compressão medular, potencialmente letal. O

prognóstico é, em geral, difícil devido à natureza progressiva das deformidades (Beighton, 1990; Kenis, Baidurashvili, Melchenko, Grill, & Kaissi, 2011; Nectoux *et al.*, 2013).

### 1.3 Aspectos Radiológicos

Quanto às características radiológicas desta displasia esquelética, sobressaem-se como alterações patognomônicas, as cristas ilíacas rendilhadas na radiografia (que desaparecem na vida adulta) e platispondilia com corpos vertebrais com entalhe central, dupla corcova e afilamento anterior. Outras alterações radiológicas são ílaco hipoplásico, acetábulo e cabeça do fêmur displásicos, atrasos de ossificação, centros de ossificação supranumerários e epífises em formato de cone em ossos tubulares de mãos e pés (Beighton, 1990; Spranger *et al.*, 1975; Paupe *et al.*, 2004).

Carbonell, Fernández e Vicente-Franqueira (2005) estudaram alterações na Ressonância Nuclear Magnética de uma paciente com DMC e observaram, além dos achados clássicos, ausência do núcleo de ossificação da apófise odontóide, protrusões discais posteriores, principalmente em coluna lombar e hipertrofia de ligamento longitudinal posterior, lateralidade da epífise femoral acompanhada de morfologia alterada da cartilagem Y, e ausência de ligamento cruzado anterior nos joelhos.

### 1.4 Base Genética

Somente em 2002 o sítio genético que determina a Síndrome de DMC foi identificado pela técnica de mapeamento de homozigose, sendo delimitado a um intervalo de 1.8cM no cromossomo 18q21.1 (Thauvin-Robinet *et al.*, 2002) e, no mesmo ano, o locus da síndrome de SMC também foi mapeado em uma região de 10.7cM no cromossomo 18q12. Nesse estudo identificou-se esse mesmo locus como sítio genético da Síndrome de DMC, confirmando a hipótese de que as duas síndromes são variantes alélicas (Ehtesham *et al.*, 2002).

No ano seguinte, Cohn *et al.* (2003) identificaram, por meio de sequenciamento, mutações na sequência FLJ90130 em 3 famílias com DMC e 2 famílias com SMC, observando que variantes que cursavam com síntese de proteína truncada ou perda completa de função proteica resultavam no fenótipo nulo DMC, enquanto que mutações *missense* que preservavam um nível de função proteica residual levavam ao fenótipo de SMC. Ao mesmo tempo El Ghouzzi *et al.* (2003) também localizaram a sequência FLJ20071 como sítio de mutações que determinavam o fenótipo de DMC em 10 famílias, tendo então nomeado o novo gene como *Dymeclin* - *DYM*. Ambos os trabalhos descrevem que o gene possui 17 éxons e sintetiza uma proteína de 669 aminoácidos, com a porção C-terminal altamente conservada, tendo sido identificados três sítios transmembrana e um sítio de miristoilação, responsável pela ligação covalente de um miristato à glicina N-terminal de proteínas eucarióticas, promovendo uma associação de membrana fraca e reversível (Dimitrov *et al.*, 2009).

Em 2012 um segundo locus para SMC foi definido por Alshammari, Al-Otaibi e Alkuraya localizado no cromossomo 4q31.1, no qual se encontra o gene *RAB33B*, que sintetiza uma proteína RAB (*Ras related protein in brain*) pertencente a uma família de pequenas GTPases, as quais desempenham diversos papéis no transporte de vesículas intracelulares e, quando mutado em homozigose, leva a Síndrome de Smith McCort 2 (OMIM #615222).

### **1.5 Fisiopatologia**

Com o descobrimento do gene *DYM* foi possível o esclarecimento da fisiopatologia das Síndromes de DMC e SMC. Estudos de Osipovich, Jennings, Lin, Link, e Ruley (2008), em camundongos e linhagens celulares, encontraram expressão da proteína Dym mais elevada no complexo de Golgi, associada a proteínas envolvidas no transporte vesicular, e assim estabeleceram a dimeclina como uma nova proteína que participa da organização e do

tráfego de vesículas e proteínas dentro e fora do complexo de Golgi, incluindo transporte retrógrado Golgi-Retículo Endoplasmático (RE).

Dimitrov *et al.* (2009) constataram que a expressão de *DYM* não é restrita apenas aos tecidos nervoso e ósseo, mas é expresso na maioria dos tecidos embrionários, fetais e adultos. Esses autores confirmaram a localização peri-Golgi da dimeclina, porém não como uma proteína transmembrana estavelmente ancorada, mas sim como uma proteína periférica localizada dinamicamente no complexo de Golgi que se transporta muito rapidamente entre o mesmo e o citosol – como outras proteínas miristoiladas, sendo a proteína de transporte mais rápida do Golgi descrita até então. Além disso, avaliando células com mutações *nonsense* e *missense* para DMC e SMC, esses autores observaram que as mutações de DMC resultaram em deposição intracelular de dimeclina mal dobrada, que se agrega em inclusões citoplasmáticas ricas em ubiquitina, provavelmente induzindo sua degradação, enquanto a mutação E87K de SMC não afetou nem estabilidade nem localização da proteína, sugerindo existência de função proteica residual da dimeclina e justificando o fenótipo neurológico mais favorável na Síndrome de SMC.

Resultados semelhantes foram encontrados em 2011, por Denais *et al.*, utilizando experimentos com linhagens de fibroblastos humanos com mutação para DMC, que também evidenciaram alta concentração de dimeclina próximo ao complexo de Golgi, além de presente no citosol. O aspecto patogênico mais proeminente nesses fibroblastos foi a desorganização do complexo de Golgi, a qual foi revertida quando foi induzida a superexpressão do gene *DYM* selvagem nos mesmos. À microscopia eletrônica, foi detectada perda de fibrilas de colágeno, sugerindo prejuízo na formação da matriz extracelular, fundamental para condrogênese e desenvolvimento ósseo. Ademais, GOLM1 (*Golgi Membrane Protein 1*) e PPIB (*Peptidylprolyl Isomerase B*) foram identificadas como proteínas que interagem com a dimeclina, tendo demonstrado alta afinidade em ensaios *in*

*vitro* e *in vivo*. GOLM1 apresenta função desconhecida, ao passo que PPIB, também conhecido como ciclofilina B, pertence a uma família de proteínas associadas a modificações pós-traducionais, sendo encontrada no retículo endoplasmático de todos os tipos de células, liga-se diretamente ao procolágeno direcionando-o ao Golgi para promover biossíntese da proteína madura (Price *et al.*, 1991). Sugere-se então que a dimeclina está relacionada ao transporte vesicular e ao processamento de colágeno pelo complexo PPIB.

Dupuis *et al.* (2015) investigaram alterações no sistema nervoso central de humanos e camundongos acometidos pela Síndrome de DMC e constataram redução da massa e volume cerebrais de início pós-natal; defeitos na substância branca, indicados tanto pela redução da área do corpo caloso e cápsula externa (observada em RNM de pacientes com DMC), quanto pela diminuição do número de oligodendrócitos e hipomielinização axonal (avaliado em tecido cerebral de camundongos); encontraram ainda um marcado alargamento do complexo de Golgi em células *Dym -/-*, indicando que a estrutura do complexo é perturbada em neurônios e oligodendrócitos deficientes em *Dym* e pode resultar em defeitos de maturação ou transporte. No mais, os achados também corroboram com a hipótese de que a dimeclina está envolvida na regulação do tráfego de vesículas de e para o complexo de Golgi em vários tipos de células, incluindo oligodendrócitos e neurônios e reforçam que as funções secretoras do complexo de Golgi desempenham um papel central no desenvolvimento e maturação adequada da matéria branca e córtex.

## **2 METODOLOGIA**

São descritos os casos dos sete pacientes diagnosticados com Síndrome de DMC no Estado do Maranhão, Nordeste do Brasil. Os dados clínicos, laboratoriais e registros fotográficos foram utilizados após autorização dos responsáveis legais mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- Apêndice 1, aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão sob parecer nº 2.934.811 – Anexo 2.



O sequenciamento do gene *DYM* na família 1 foi realizado de acordo com a técnica descrita pelo grupo francês de Valérie Cormier-Daire, que primeiro sequenciou o gene (El Ghouzzi et al, 2003). Nas demais famílias, todos os exóons codificantes e introns do gene *DYM* (NM\_017653.3) foram analisados por sequenciamento de nova geração.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Família 1

Os pais são hígidos, negam consanguinidade, porém são procedentes do mesmo pequeno povoado, em zona rural, mãe G<sub>10</sub>P<sub>10</sub>A<sub>0</sub>, sem relato de exposição a teratógenos ou intercorrências na gestação/parto em nenhuma das gravidezes. Dos dez filhos, quatro são afetados, dos quais três do sexo feminino (P1, P2 e P4) e um do sexo masculino, P3. Há relato de familiares paternos com quadro semelhante, porém não foram avaliados.

Os quatro irmãos apresentam fenótipos semelhantes, com manifestações variáveis, sendo as alterações esqueléticas mais intensas em P4 (Tabela 1 – Apêndice 2). A idade à admissão de P1, P2, P3 e P4, no ano de 2005, era respectivamente de 38, 37, 35 e 22 anos, todos apresentavam baixo limiar de tolerância à frustração e irritabilidade, fazendo uso de Periciazina 10mg, bem como déficit cognitivo variável de modo que P1 e P2 são predominantemente não verbais e P3 e P4 são verbais e falaram sem dificuldade, tendo P4 frequentado a escola e se alfabetizado. Devido a todos os partos terem sido domiciliares, não há dados antropométricos ao nascimento. Ao exame dismorfológico evidencia-se em todos os pacientes, microcefalia limítrofe (< -2DP); baixa estatura (<p3); facies grosseira - boca em V invertido, macrostomia e micrognatia; tórax em barril; tronco curto; abdome protuso, sem visceromegalias; joelho valgo em P4; hiperlordose lombar e cifoescoliose; encurtamento rizomérico dos membros; alargamento da articulação dos punhos, cúbitos, joelhos, tornozelos; limitação da movimentação de quadris, joelhos e cúbitos; marcha anserina; e nas pacientes de sexo feminino, menopausa precoce – entre 20 e 30 anos (Figura 1).

As manifestações inicialmente observadas em P1 foram o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) - sentou com 1 ano e 3 meses, andou aos 3 anos, não houve aquisição da linguagem, emitindo apenas sons incompreensíveis, como manifestações esqueléticas iniciais, apresentou baixa estatura e *pectus carinatum*. Atualmente a paciente encontra-se acamada após fratura em perna esquerda há 3 anos, apresenta irritabilidade e agitação importantes, bem como dificuldades para dormir.

P2 apresenta evolução semelhante a P1, porém não apresentou atraso no DNPM – sentou aos 6 meses, andou com 1 ano, e emite algumas palavras.

P3 não apresentou atraso no DNPM e conseguia comunicar-se normalmente até os 19 anos, quando deu início a quadro de delírio persecutório, agitação e agressividade, tendo iniciado uso de Periciazina 10mg, tornando-se desde então menos comunicativo.



**Figura 1 (A)** P1 sentada, observa-se facies característico e deformidade em perna esquerda devido à fratura prévia. (B e E) P2 de frente e em perfil podendo se observar facies grosseiro, tronco curto, microcefalia e rizomelia, principalmente em membros superiores. (C e F) P3 de frente e em perfil, observa-se *pectus carinatum*, tórax em barril, abdome protruso, além de rizomelia mais evidente em membros superiores (D e G) P4, no ano de 2005, observa-se o maior comprometimento esquelético em comparação aos irmãos, encurtamento dos membros tanto distal, quanto proximal, com baixa estatura mais expressiva, geno valgo, deformidades articulares, mais notáveis em joelhos.

O exame neurológico de P4 revelou reflexos tendinosos profundos em membros superiores e inferiores exaltados, reflexo cutâneo-plantar em extensão bilateralmente, clônus bilateral, mais evidente em membro inferior esquerdo, ausência de alterações de pares cranianos. A paciente realizou ainda investigação do canal medular por ressonância nuclear magnética de coluna, que mostrou hipoplasia do odontóide, instabilidade atlanto-axial e hipertrofia de partes moles intracanal com importante estreitamento do canal espinhal e compressão medular no nível de C1/C2 (Figura 2). A paciente recusou cirurgia de descompressão medular, tendo evoluído com perda progressiva ascendente dos movimentos a partir de 2007, e óbito em 2010, por complicações de broncopneumonia.



**Figura 2 RNM de coluna cervical evidenciando compressão medular a nível de C1-C2**

Avaliação radiológica na P4 evidenciou ainda alterações ósseas epifisárias e metafisárias em todos os ossos longos. Presença de platispondilia, corpo vertebral em bico, cifoescoliose, hipoplasia do odontóide, alterações na ossificação do íliaco – crista íliaca rendilhada, acetábulo hipoplásico, luxação da cabeça femoral, valgismo de joelhos com fises em forma de V invertido, luxação da patela unilateral, metacarpo e metatarso curtos.

As alterações clínicas e radiológicas, a princípio, levantaram a suspeita de MPS, em especial a tipo IV - síndrome de Mórquio, porém a ausência de opacificação de córnea e presença de déficit intelectual, apontaram contra essa hipótese e a triagem (testes de azul de

toluidina e brometo de CTMA), cromatografia urinária para as mucopolissacarídeos e triagem para raquitismo resultaram negativas.

A análise molecular identificou uma mutação no éxon 10 do gene *DYM* presente em homozigose em todos os afetados NM\_017653.3(*DYM*):c.1000delA (p.S334Vfs), pai e mãe são heterozigotos e dos seis irmãos sem sinais da doença, quatro são heterozigotos e dois são homozigotos normais.

### 3.2 Família 2

Os pacientes 5, sexo masculino e 6, sexo feminino, filhos de pais não consanguíneos, mãe G<sub>2</sub>P<sub>0</sub>A<sub>0</sub>, nega intercorrências e uso de teratógenos nas gravidezes, partos a termo, sem anomalias observadas ao nascimento. Aos 3 anos e 11 meses e, aos 2 anos, respectivamente, ambos apresentam baixa estatura (<p3), marcha anserina, normocrania, sem dismorfias faciais aparentemente significativas, o irmão é respirador bucal, com história de episódios de dispnéia recorrentes, não apresentam visceromegalias, podem-se notar anormalidades esqueléticas como rizomelia, joelhos valgos, pés planos, pectus carinatum, P5 apresenta lordose lombar e P6 cifose torácica (demais informações resumidas na Tabela 1 – Apêndice 2). Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, P5 sentou sem apoio aos 6 meses, andou com apoio aos 16 meses, andou sem apoio com cerca de 19 meses e emitiu primeiras palavras com cerca de 2 anos; enquanto P6 sentou aos 5 meses, andou aos 18 meses e falou primeiras palavras aos 8 meses.

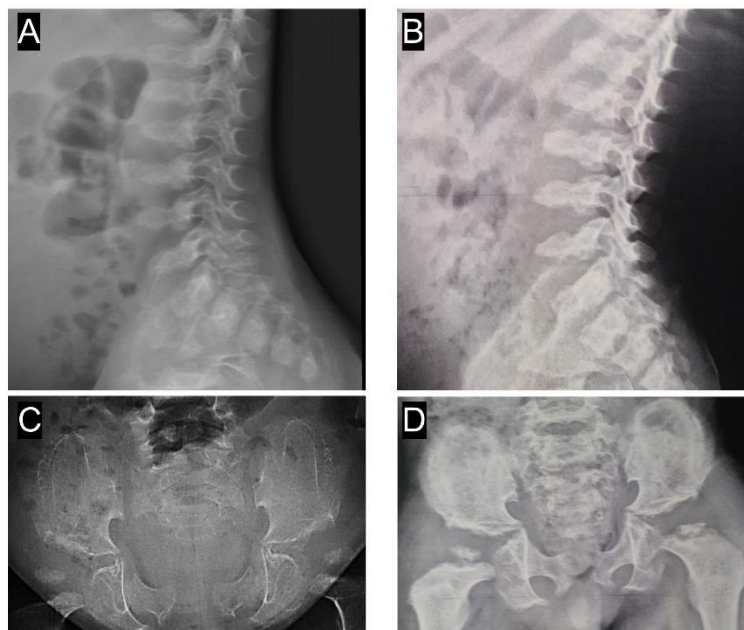
A investigação complementar evidenciou triagem neonatal normal para P5 e com traço falciforme para P6. Nas radiografias de P5 notam-se vértebras com protusões anteriores, platispondília, metacarpos e metatarsos e falanges alargados, metáfises alargadas, irregulares, cristas ilíacas com bordas rendilhadas (Figura 3). O diagnóstico de MPS foi excluído a partir da dosagem de GAGs na urina, cromatografia de GAGs e dosagem de enzimas respectivas para MPSIV A e B, as quais se mostraram dentro da normalidade.

Análise molecular de DNA para o gene *DYM* evidenciou mutação em heterozigose composta: NM\_017653(DYM): c.T1624C (p.C542R)/c.1000delA (p.S334fs).

### 3.3 Família 3

Paciente 7, sexo masculino, foi encaminhado para avaliação genética pelo Serviço de Endocrinopediatria, no qual fazia acompanhamento desde os 2 anos por baixa estatura, pais referem consanguinidade distante, mãe G<sub>2</sub>P<sub>2</sub>A<sub>0</sub>, nega intercorrências ou exposição a teratógenos durante gestação, parto a termo, cesáreo por sofrimento fetal, porém nasceu bem, sem necessidade de uso de O<sub>2</sub>, sem anomalias observadas ao nascimento e medidas antropométricas compatíveis com idade gestacional. Aos 5 anos e 1 mês iniciou investigação com geneticista, foi observada baixa estatura (<p3), microcrania limítrofe (PC <-2DP), sem dismorfias faciais significativas, leve escoliose e acentuação da lordose lombar, ausência de visceromegalias palpáveis, restrição a movimentação de punho e genu *valgo* (demais informações resumidas na Tabela 1 – Apêndice 2). Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, andou sem apoio aos 15 meses, emitiu primeiras palavras aos 12 meses, apresenta dislalia, frequenta escola, porém com dificuldade para acompanhar a turma.

A triagem neonatal não identificou alterações, IGFBP3, TSH e T4livre estavam dentro da normalidade; IgF1 48,2 (VR 50 a 286); LH, FSH e testosterona pré-pubescentes. Idade óssea compatível com idade cronológica. Exames radiológicos evidenciaram ainda corpos vertebrais com protusões de região anterior, cristas ilíacas irregulares – aspecto rendilhado (Figura 3). Análise citogenética revelou cariótipo masculino normal. A Ressonância Nuclear Magnética de hipófise evidenciou pequena formação cística intrasselar de cerca de 8,9 x 3,1 x 1,6 mm em seus maiores eixos, compatível com diminuto cisto da fenda da bolsa de Rathke, sem outras alterações. Análise molecular por meio de sequenciamento direto do gene *DYM* evidenciou mutação em homozigose DYM:NM\_017653:c.T1624C (p.C542R).



**Figura 3 (A e B) Radiografia de coluna em perfil do P5 da Família 2 e P7 da Família 3, respectivamente, evidenciando platisspondilia, entalhe central em corpos vertebrais, com sinal da dupla corcova e afilamento anterior (C e D) Radiografias de pelve dos pacientes 5 e 7, respectivamente, evidenciando o clássico achado de cristas ilíacas rendilhadas.**

#### **4 DISCUSSÃO**

As Síndromes de DMC e SMC são condições genéticas raras, com aproximadamente 100 e 20 casos, respectivamente, descritos na literatura mundial desde suas definições.

Existem 25 mutações descritas no gene *DYM* associadas a DMC, bem como 6 mutações no gene *RAB33B* e 2 no gene *DYM*, associadas a SMC (Tabela 2 – Apêndice 3), esse estudo buscou descrever sete novos casos encontrados no Maranhão, no Nordeste do Brasil. Antes apenas dois outros casos de irmãos foram relatados por Toledo et al. em 1979, também na região Nordeste do Brasil, sugerindo uma prevalência aumentada de DMC na região.

Este é o primeiro relato de caso brasileiro de Síndrome de DMC com confirmação laboratorial, tendo sido detectadas duas mutações, das quais uma é descrita pela primeira vez, NM\_017653.3(DYM):c.1000delA (p.Ser334fs), enquanto a outra, NM\_017653(DYM):c.T1624C:p.C542R, foi previamente descrita por Santos, Fernandes, Nunes, e Almeida (2009) em um paciente português com Síndrome de SMC, sugerindo que a

mesma possa ter sido herdada durante o período de colonização portuguesa, necessitando-se portanto de estudos populacionais específicos para avaliação de possível efeito fundador.

Na série de casos descrita os pacientes apresentam achados clínicos e radiológicos típicos, em concordância com dados já descritos na literatura (Beighton, 1990; Spranger et al., 1975; Paupe et al., 2004), porém com variabilidade fenotípica expressiva, principalmente na F1, onde P4, apesar do comprometimento intelectual bastante discreto, em comparação a seus irmãos, apresentava as alterações esqueléticas mais graves, contribuíram para seu óbito precoce. A heterogeneidade de apresentação clínica e nível de deficiência intelectual é conhecida desde 1976, quando foi formalmente descrita por Spranger, Bierbaum e Herrmann, e é também relatada em outras séries de caso (Beighton, 1990; Aglan *et al.*, 2009)

No presente estudo, a variabilidade no nível de deficiência intelectual intra e interfamiliares foi marcante, de modo que na Família 1 P1 nunca adquiriu habilidades de comunicação verbal, ao passo que P4 concluiu ensino escolar e foi alfabetizada. Na Família 2, P5 e P6 apresentaram marcos do DNPM semelhantes, porém houve atraso de linguagem em P5 (primeiras palavras aos 2 anos), o qual foi ausente em P6 (primeiras palavras aos 8 meses). Na família 3, apesar de a mutação c.T1624C (p.C542R) ser descrita associada ao fenótipo de SMC (Santos, Fernandes, Nunes & Almeida, 2009), ou seja com ausência de deficiência intelectual, o P7 apresenta dificuldades no ambiente escolar, sugerindo deficiência intelectual leve. Salientamos a ausência de instrumentos psicométricos para avaliação de deficiência intelectual e que esta foi realizada de modo subjetivo.

A presença de alterações psiquiátricas – delírio persecutório, agitação psicomotora e agressividade - no P3 não é usualmente descrita. Kar, Bansal e Kumar (2015) relataram o primeiro e único caso de DMC no qual o paciente apresentava sinais de mania, como atitude autoritária, aumento da atividade psicomotora, aumento do fluxo da fala, afeto exaltado, ideias de grandiosidade e autoestima inflada com prejuízo do julgamento e insight. Yasaki *et*

*al.* (2010) também encontrou associação entre o gene *DYM* e esquizofrenia em estudo caso-controle na população japonesa, porém nenhuma evidência que corrobore o envolvimento do gene *DYM* na esquizofrenia foi encontrada em outras populações.

A associação comum entre deficiência intelectual e alterações comportamentais dificultam a observação de sinais de comorbidades psiquiátricas, possivelmente levando ao subdiagnóstico dessas comorbidades nos pacientes com DMC, sendo, portanto, importante a investigação ativa de tais sinais e avaliação do estado mental cuidadosa, de modo a proporcionar melhor manejo dos sintomas e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida ao paciente e sua família.

É notável ainda o atraso diagnóstico ocorrido na Família 1, em comparação com as Famílias 2 e 3, possivelmente devido à dificuldade de acesso ao sistema de saúde na zona rural, bem como à ausência de serviço de genética médica no Estado até o ano de 2009. Ressalta-se o fato curioso de apenas uma das famílias referir consanguinidade, porém a possibilidade de parentesco distante na Família 1 não pode ser descartada, pois os genitores são procedentes do mesmo pequeno povoado, do município de Bequimão, e há costume de uniões consanguíneas na zona rural.

Diante do número notável de casos desta Síndrome no Estado, do costume de uniões consanguíneas, as quais favorecem a manifestação de desordens genéticas recessivas, bem como baixa suspeição de condições genéticas pelas equipes de saúde, destacamos a possibilidade de subdiagnóstico desta displasia esquelética e ressaltamos a importância de referenciar casos sem diagnóstico para investigação etiológica a fim de proporcionar melhor assistência, manejo, avaliação prognóstica e aconselhamento genético precoce.



**5 REFERÊNCIAS**

- Aglan, M. S., Temtamy, S. A., Fateen, E., Ashour, A. M., Eldeeb, K., & Hosny, G. A. (2009). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Clinical, genetic, and radiological study of 15 Egyptian patients from nine unrelated families. *Journal of Children's Orthopaedics*, 3(6), 451–458. <https://doi.org/10.1007/s11832-009-0211-8>
- Alshammari, M. J., Al-Otaibi, L., & Alkuraya, F. S. (2012). Mutation in RAB33B, which encodes a regulator of retrograde Golgi transport, defines a second Dyggve-Melchior-Clausen locus. *Journal of Medical Genetics*, 49(7), 455–461. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100666>
- Beck, M., Lücke, R., & Kresse, H. (1984). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Normal degradation of proteodermatan sulfate, proteokeratan sulfate and heparan sulfate. *Clinica Chimica Acta*, 141(1), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(84\)90161-X](https://doi.org/10.1016/0009-8981(84)90161-X)
- Beighton, P. (1990). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 27, 512–515.
- Bonafe, L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Lachman, R., Mortier, G., Mundlos, S., ... Unger, S. (2015). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(12), 2869–2892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>
- Carbonell, P. G., Fernández, P. D., & Vicente-Franqueira, J. R. (2005). MRI findings in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, a rare spondyloepiphyseal dysplasia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22(4), 572–576. <https://doi.org/10.1002/jmri.20414>
- Clausen, J., Dyggve, H. V., & Melchior, J. C. (1963). Mucopolysaccharidosis Paper Electrophoretic and Infra-Red Analysis of The Urine in Gargoylism and Morquio-Ullrich's Disease. *Archives of Disease in Childhood*, 38(200), 364–374. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14058811>
- Cohn, D. H., Ehtesham, N., Krakow, D., Unger, S., Shanske, A., Reinker, K., ... Rimoin, D. L. (2003). Mental retardation and abnormal skeletal development (Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia) due to mutations in a novel, evolutionarily conserved gene. *American Journal of Human Genetics*, 72(2), 419–428. <https://doi.org/10.1086/346176>
- Denais, C., Dent, C. L., Southgate, L., Hoyle, J., Dafou, D., Trembath, R. C., & Machado, R. D. (2011). Dymeclin, the gene underlying Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, encodes a protein integral to extracellular matrix and golgi organization and is associated with protein secretion pathways critical in bone development. *Human Mutation*, 32(2), 231–239. <https://doi.org/10.1002/humu.21413>
- Dimitrov, A., Paupe, V., Gueudry, C., Sibarita, J. B., Raposo, G., Vielemeyer, O., ... El Ghouzzi, V. (2009). The gene responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome encodes a novel peripheral membrane protein dynamically associated with the Golgi apparatus. *Human Molecular Genetics*, 18(3), 440–453. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn371>

- Dupuis, N., Lebon, S., Kumar, M., Drunat, S., Graul-Neumann, L. M., Gressens, P., & El Ghouzzi, V. (2013). A Novel RAB33B Mutation in Smith-McCort Dysplasia. *Human Mutation*, 34(2), 283–286. <https://doi.org/10.1002/humu.22235>
- Dupuis, N., Fafouri, A., Bayot, A., Kumar, M., Lecharpentier, T., Ball, G., ... El Ghouzzi, V. (2015). Dymeclin deficiency causes postnatal microcephaly, hypomyelination and reticulum-to-Golgi trafficking defects in mice and humans. *Human Molecular Genetics*, 24(10), 2771–2783. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv038>
- Dyggve, H. V, Melchior, J. C., & Clausen, J. (1962). Morquio-Ullrich's Disease: An Inborn Error of Metabolism? *Archives of Disease in Childhood*, 37(195), 525–534. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21032395>
- Ehtesham, N., Cantor, R. M., King, L. M., Reinker, K., Powell, B. R., Shanske, A., ... Cohn, D. H. (2002). Evidence that Smith-McCort dysplasia and Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia are allelic disorders that result from mutations in a gene on chromosome 18q12. *American Journal of Human Genetics*, 71(4), 947–951. <https://doi.org/10.1086/342669>
- El Ghouzzi, V., Dagoneau, N., Kinning, E., Thauvin-Robinet, C., Chemaitilly, W., Prost-Squarcioni, C., ... Cormier-Daire, V. (2003). Mutations in a novel gene Dymeclin (FLJ20071) are responsible fo Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Human Molecular Genetics*, 12(3), 357–364. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg029>
- El Ghouzzi, V. (2009). Orphanet: Dyggve Melchior Clausen disease. Retrieved from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=239](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=239)
- Elaloui, S., Ilham, R., Abdelaziz, S., Mariam, T., & Yassamine, D. (2011). A recurrent mutation in Moroccan patients with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Report of a new case and review. *Indian Journal of Human Genetics*, 17(2), 97. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.86197>
- Girisha, K. M., Cormier-Daire, V., Heuertz, S., Phadke, R. V., & Phadke, S. R. (2008). Novel mutation and atlantoaxial dislocation in two siblings from India with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 51(3), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.12.004>
- Kar, S. K., Bansal, S., & Kumar, D. (2015). An extremely rare association of dyggve-melchior-clausen syndrome with mania: coincidence or comorbidity. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(2), 226–229. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155644>
- Khalifa, O., Imtiaz, F., Al-Sakati, N., Al-Manea, K., Verloes, A., & Al-Owain, M. (2011). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Novel splice mutation with atlanto-axial sublaxation. *European Journal of Pediatrics*, 170(1), 121–126. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1298-0>
- Kenis, V., Baidurashvili, A., Melchenko, E., Grill, F., & Kaissi, A. Al. (2011). Management of progressive genu varum in a patient with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *GMS German Medical Science*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.3205/000148>

- Kinning, E., Tufarelli, C., Winship, W. S., Aldred, M. A., & Trembath, R. C. (2005). Genomic duplication in Dyggve Melchior Clausen syndrome, a novel mutation mechanism in an autosomal recessive disorder. *Journal of Medical Genetics*, *42*(12), 1–6. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033829>
- Martínez-Frías, M. L., Cormier-Daire, V., Cohn, D. H., Mendioroz, J., Bermejo, E., & Mansilla, E. (2007). Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen: Presentación de un caso con una mutación de posible origen Español. *Medicina Clinica*, *128*(4), 137–140. <https://doi.org/10.1157/13098019>
- McKusick, V. A. (1969). The nosology of the mucopolysaccharidoses. *The American Journal of Medicine*, *47*(5), 730–747. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90167-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(69)90167-3)
- Naffah, J., Taleb, N. (1974). Deux nouveaux cas de syndrome de Dyggve– Melchior–Clausen avec hypoplasie de l’apophyse odontoïde et compression spinale, *Arch. Franc. Pédi.*, *31*, 985–992
- Nectoux, E., Hocquet, B., Fron, D., Mezel, A., Paris, A., & Herbaux, B. (2013). Unpredictability of hip behavior in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: A mid-term assessment of siblings. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, *99*(6), 745–748. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.04.006>
- Neumann, L. M., El Ghouzzi, V., Paupe, V., Weber, H.-P., Fastnacht, E., Leenen, A., ... Cormier-Daire, V. (2006). Dyggve–Melchior–Clausen Syndrome and Smith–McCort Dysplasia: Clinical and Molecular Findings in Three Families Supporting Genetic Heterogeneity in Smith–McCort Dysplasia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *140A*, 421–426. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a>
- Osipovich, A. B., Jennings, J. L., Lin, Q., Link, A. J., & Ruley, H. E. (2008). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Chondrodysplasia resulting from defects in intracellular vesicle traffic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(42), 16171–16176. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804259105>
- Paupe, V., Gilbert, T., Le Merrer, M., Munnich, A., Cormier-Daire, V., & El Ghouzzi, V. (2004). Recent advances in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, *83*(1–2), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.012>
- Pogue, R., Ehtesham, N., Repetto, G. M., Carrero-Valenzuela, R., Bazán De Casella, C., Pintos De Pons, S., ... Cohn, D. H. (2005). Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/ Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina, and Spain [6]. *American Journal of Medical Genetics*, *138 A*(1), 75–78. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30912>
- Price, E. R., Zydowsky, L. D., Jin, M. J., Baker, C. H., McKeon, F. D., Walsh, C. T. (1991). Human cyclophilin B: a second cyclophilin gene encodes a peptidyl-prolyl isomerase with a signal sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*, *88*, 1903–1907.
- Rastogi, S. C., Clausen, J., Melchior, J. C., & Dyggve, H. V. (1977). The Dyggve-Melchior-Clausen Syndrome. *Clinica Chimica Acta*, *78*, 55–69.

- Salian, S., Cho, T. J., Phadke, S. R., Gowrishankar, K., Bhavani, G. S. L., Shukla, A., ... Girisha, K. M. (2017). Additional three patients with Smith-McCort dysplasia due to novel RAB33B mutations. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 173(3), 588–595. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38064>
- Sambrook, J., Fritsch, E.F., Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A laboratory Manual*. 2nd Ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, p.238.
- Santos, H. G., Fernandes, H. C., Nunes, J. L., & Almeida, M. R. (2009). Portuguese case of Smith-McCort syndrome caused by a new mutation in the Dymeclin (FLJ20071) gene. *Clinical Dysmorphology*, 18(1), 41–44. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e32831868ea>
- Seven, M., Koparir, E., Gezdirici, A., Aydin, H., Skladny, H., Fenercioğlu, E., ... Ulucan, H. (2014). A novel frameshift mutation and infrequent clinical findings in two cases with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Clinical Dysmorphology*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000020>
- Smith, Roy and McCort, J. J. (1958). Osteochondrodystrophy (Morquio- Bralisford Type). *California Medicine*, 88(1), 55–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1512281/pdf/califmed00187-0117.pdf>
- Spranger, J., Maroteaux, P., & Kaloustian, V. M. Der. (1975). The Dyggve-Melchior-Clausen Syndrome. *Pediatric Radiology*, 114, 415–421.
- Spranger J., Bierbaum B., & Herrmann J. (1976). Heterogeneity of Dyggve-Melchior-Clausen dwarfism. *Human Genetics*, 33(3), 279-87.
- Thauvin-Robinet, C., El Ghouzzi, V., Chemaitilly, W., Dagoneau, N., Boute, O., Viot, G., ... Cormier-Daire, V. (2002). Homozygosity mapping of a Dyggve-Melchior-Clausen syndrome gene to chromosome 18q21.1. *Journal of Medical Genetics*, 39(10), 714–717. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.10.714>
- Toledo, S. P. A., Saldanha, P. H., Lamego, C., Mourão, P. A., Dietrich, C. P., & Mattar, E. (1979). Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: Genetic studies and report of affected sibs. *American Journal of Medical Genetics*, 4(3), 255–261. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320040308>
- Yazaki, S., Koga, M., Ishiguro, H., Inada, T., Ujike, H., Itokawa, M., ... Arinami, T. (2010). An association study between the dymeclin gene and schizophrenia in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 631–634. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.72>

## 6. APÊNDICES

### 6.1 Apêndice 1 - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA  
LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**INFORMAÇÕES PARA OS PACIENTES, RESPONSÁVEIS E FAMILIARES**

Você está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa **“DOENÇAS GENÉTICAS NO MARANHÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL”**, este formulário de consentimento explica sobre a pesquisa supracitada e sobre sua participação na mesma.

Leia atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento. No caso de dúvidas ou de não entender bem, pergunte e peça mais esclarecimento. Este documento está impresso em duas vias (uma para o pesquisador e outra para o participante) e será assinado por você somente após ser lido, completamente entendido e após suas dúvidas serem todas esclarecidas.

Você é um voluntário. Se você participar desta investigação clínica, você pode mudar de idéia mais tarde. Você pode decidir não fazer parte ou você pode sair a qualquer momento.

Se crianças e adultos aceitarem participar desta investigação clínica, a palavra "você", neste formulário de consentimento vai se referir tanto a você como a seu filho (a).

A pessoa que está sendo convidada a participar desta investigação clínica pode não ser capaz de dar o seu consentimento para o presente estudo. Nesse caso, você está, portanto, sendo convidado a dar permissão para que essa pessoa participe do estudo, como seu responsável legal.

#### **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO**

A Universidade Federal do Maranhão em parceria com o Hospital Infantil Dr. Juvêncio Matos e a Maternidade de Alta Complexidade do Maranhão está realizando esta pesquisa científica para conhecer melhor as doenças genéticas do Estado, buscando novas estratégias de diagnóstico, tratamento e seguimento.

#### **Por que estou sendo convidado para essa pesquisa?**

Você pode fazer parte desta investigação clínica porque você ou seu filho(a) tem uma síndrome rara ou distúrbio genético para o qual foi encontrada a causa genética, mas por ser rara, são necessários mais dados para ampliar o conhecimento sobre a história natural da doença, portanto, você está sendo convidado a participar pois selecionamos seu caso para publicação de série de casos clínicos relacionados a sua patologia. Nós olhamos para a causa destas doenças raras e/ou distúrbios genéticos estudando os dados clínicos, de exames complementares e em alguns casos é possível analisar também o DNA de um indivíduo afetado e / ou de membros da família.

O DNA transporta informações que coordenam o crescimento, o desenvolvimento ou a função do corpo, sob a forma de um código. Nós herdamos esse código do nosso pai e passamos o código para os nossos filhos. O DNA é dividido em genes. Os genes contêm a informação para produzir as proteínas do nosso corpo, que nos permitem crescer, desenvolver e desempenhar funções orgânicas. O conjunto completo de genes de uma pessoa é chamado de genoma. Uma anormalidade no gene, denominada mutação ou variante, pode produzir proteínas defeituosas que não funcionam adequadamente no corpo. Neste caso, as mutações podem resultar em problemas no desenvolvimento, crescimento e função que possa ser reconhecido como um síndrome ou distúrbio de saúde.

### **Como será feita esta pesquisa?**

Você será atendido(a) normalmente pelo médico geneticista, que fará o exame médico seguindo a rotina de pacientes em acompanhamento ou em investigação. Nós vamos coletar informações médicas sua e de seus familiares e vamos utilizar dados da consulta registrados no prontuário, incluindo resultados de exames realizados (cariótipo, sequenciamento, PCR, ecografias, ressonâncias, ou outros que você tenha realizado). Não serão solicitados exames além do necessário para investigação e seguimento habitual.

Vamos pedir permissão para obter fotografias de você (autorização está ao fim desse documento) para ilustrarem características típicas da doença que será descrita e que poderão divulgadas/apresentadas em artigo científico, monografia e/ou Congressos. Os achados clínicos e laboratoriais serão descritos e comparados com outros casos encontrados na literatura científica.

É garantida a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa e o paciente é livre para escolher entre participar ou não da mesma. Todos os dados do paciente são absolutamente confidenciais e, portanto, serão comunicados somente ao paciente e ao médico que a acompanha.

### **Quais os benefícios e malefícios deste estudo?**

Não haverá nenhuma vantagem direta, tal como remuneração, com a participação neste estudo, porém, os resultados poderão ajudar no entendimento da epidemiologia e aspectos clínicos das doenças genéticas e poderá contribuir, a longo prazo, para a melhoria do diagnóstico e melhor distribuição de recursos para tratamento dessas desordens.

Os riscos, se necessário coleta de material biológico, são os mínimos pois é em geral obtido por meios não invasivos (sangue periférico - total sangue coletado geralmente em torno de 3ml até 2 colheres de sopa ou swab de mucosa oral), bem como não cumprirão propósito de apenas fornecer dados para a pesquisa, mas sim investigar o diagnóstico da causa da doença em questão e para melhor orientar o tratamento.

Você terá acompanhamento e assistência médica nas instituições onde já realiza seu acompanhamento médico, mesmo que não participe desta pesquisa ou que a pesquisa seja interrompida.

Você não terá despesas decorrentes da pesquisa. Todas os custos tidos com a pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador responsável e equipe executora, isto é, o você não arcará com nenhum custo referente aos procedimentos da pesquisa.

Os pacientes que não concordarem em participar da pesquisa não terão nenhum prejuízo sobre seu tratamento.

É garantido o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da pesquisa, pelo tempo que for necessário, ao participante da pesquisa, garantido pelo pesquisador responsável. É garantida também o direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou danos significativos ao participante da pesquisa, previstos, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, comunicará o fato, imediatamente, ao Comitê de Ética em Pesquisa, para avaliar, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

### **O que vai ser feito com os dados coletados de cada paciente?**

Os dados coletados serão analisados e seus resultados publicados em forma de artigo científico, monografia e/ou apresentado em Congressos. A eventual inclusão dos resultados da pesquisa em publicação científica será sempre feita de modo a manter o seu anonimato, ou seja, seu nome ou qualquer informação que o identifique nunca serão divulgados. As informações que podem ser apresentadas incluem fotografias, raios-X, ou resultados de outros testes diagnósticos.

O paciente poderá escolher entre ser informado ou não dos resultados da pesquisa. Aqueles que se interessarem em saber sobre os resultados obtidos com o presente estudo serão orientados pela coordenadora geral do Projeto, Dra. Silma Regina Ferreira Pereira (professora do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Maranhão), podendo ser contactada no Laboratório de Genética e Biologia Molecular, no endereço: Av. dos Portugueses , 1966, cidade universitária do Campus do Bacanga, São Luís, Maranhão, telefone 32728543, ou pelo seu médico geneticista assistente durante as consultas, ou pelo email [geneticas.raras.ma@gmail.com](mailto:geneticas.raras.ma@gmail.com).

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA funciona das 8:00h às 12:00h e das 14:00h às 18:00h, e está situado na Avenida dos Portugueses número 1966, Cidade Universitária do Bacanga, Prédio do CEB Velho, PPPG, Bloco C Sala 07. E-mail [cepufma@ufma.br](mailto:cepufma@ufma.br), telefone (98)3272-8708. Este comitê tem, como uma de suas atribuições, garantir a manutenção dos aspectos éticos da pesquisa, bem como, a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos indivíduos ou grupos para a sua participação.

### **AUTORIZAÇÃO OBTENÇÃO E DIVULGAÇÃO DE FOTOS**

Depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, bem como de estar ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), **AUTORIZO**, através do presente termo, os pesquisadores desse estudo a realizar as fotos que se façam necessárias sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes e ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides).

Por favor, rubricar todas as linhas que indicam o tipo de fotografias você concorda que podemos mostrar em público ou em apresentação científica ou revista médica.

\_\_\_\_\_ Sim, você pode mostrar uma foto do meu corpo todo, incluindo o rosto, e sem as minhas roupas.

\_\_\_\_\_ Sim, você pode mostrar uma foto do meu corpo inteiro sem a minha roupa, mas cobrindo ou cortando a minha face.

\_\_\_\_\_ Sim, você pode mostrar uma foto do meu corpo todo, incluindo o rosto, com as minhas roupas.

\_\_\_\_\_ Sim, você pode mostrar uma foto de todo o meu corpo com minhas roupas, mas cobrindo ou cortando certas partes.

\_\_\_\_\_ Não mostrar as fotos de qualquer parte do meu corpo.

Ao assinar o item abaixo, você declara que foi informado sobre a pesquisa, dessa forma, confirmando que leu e entendeu o conteúdo da Informação e que **VOLUNTARIAMENTE CONCORDA** em participar deste estudo. Você também entendeu que pode esclarecer suas dúvidas junto a seu médico e que a informação que lhe foi fornecida permitiu-lhe tomar uma decisão livre e completamente informada sobre a sua participação nesse estudo.

Uma via desse termo de consentimento assinada pelo pesquisador também ficará com você. Ressaltamos que você tem o direito de sair desse estudo em qualquer momento sem qualquer consequência.

Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal.

**PACIENTE:**

NOME POR EXTENSO: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

NOME POR EXTENSO: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

São Luís, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



**6.2 Apêndice 2 – Tabela de alterações fenotípicas**

TABELA 1. Descrição de achados clínicos e radiológicos nos sete pacientes relatados

	Família 1				Família 2		Família 3
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Consanguinidade	-	-	-	-	-	-	+
Sexo	F	F	M	F	M	F	M
Idade ao diagnóstico	38a	37a	35a	22a	3a11m	2a	5a1m
Familiares afetados	+	+	+	+	+	+	-
Peso ao nascer	NA	NA	NA	NA	3660g	NA	3800g
Comprimento ao nascer	NA	NA	NA	NA	49cm	NA	53cm
PC ao nascer	NA	NA	NA	NA	37,5cm	NA	35,5cm
Estatura ao diagnóstico	NA	118cm	121,5cm	NA	94cm	74cm	93cm
Microcefalia	+(48cm)	+(51cm)	+(52cm)	NA	-(52cm)	-(45,5cm)	+(48cm)
Deficiência Intelectual	+	+	+	+	+	+	+
Tronco Curto	+	+	+	+	+	+	+
Pectus carinatum	+	+	+	+	+	+	-
Geno <i>valgo</i>	-	-	-	+	+	+	+
Desvio de coluna	+	+	+	+	+	+	+
Restrição articular	+	+	+	+	-	-	+
Cristas ilíacas rendilhadas	NA	NA	NA	+	+	NA	+
Subluxação de fêmur	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hipoplasia de odontoide	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA
Instabilidade atlanto-axial	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA
Platispondilia	NA	NA	NA	+	+	NA	+

+ presente; - ausente; F feminino; M masculino; NA não avaliado; PC perímetro cefálico

## 6.3 Apêndice 3 – Tabela de mutações

TABELA 2 Mutações patogênicas conhecidas responsáveis pelas Síndromes de DMC e SMC

Fenótipo	Gene	Alteração DNA	Alteração proteica	Tipo de Mutação	País/Etnia	Referência
DMC	<i>DYM</i>	610C>T	R204X	Nonsense	Marrocos	El Ghouzzi et al., 2003
DMC	<i>DYM</i>	1447C>T	Q483X	Nonsense	Marrocos	El Ghouzzi et al., 2003 Paupe et al, 2004
DMC	<i>DYM</i>	1877delA	K626Nfs	Frameshift	Marrocos	El Ghouzzi et al., 2003 Paupe et al, 2004 Elalaoui et al, 2011
DMC	<i>DYM</i>	656T>G	L219X	Nonsense	Marrocos	El Ghouzzi et al., 2003
DMC	<i>DYM</i>	IVS 10 1125+1G>T	-	Splice donor	Marrocos	El Ghouzzi et al., 2003
DMC	<i>DYM</i>	580C>T	R194X	Nonsense	Tunísia	El Ghouzzi et al., 2003 Seven et al, 2014
DMC	<i>DYM</i>	IVS 11 1252-1G>A	-	Splice acceptor	Líbano	El Ghouzzi et al., 2003
DMC	<i>DYM</i>	48C>G	Y16X	Nonsense	Rep.Dominicana	Cohn et al, 2003
DMC	<i>DYM</i>	763delA	A254Afs	Frameshift	Paquistão	Cohn et al, 2003
DMC	<i>DYM</i>	369T>A	Y132X	Nonsense	NI	Cohn et al, 2003
DMC	<i>DYM</i>	1405A>T	N469Y	Missense	NI	Cohn et al, 2003
SMC	<i>DYM</i>	259G>A	E87K	Missense	Guam	Cohn et al, 2003
DMC	<i>DYM</i>	IVS 7 621-2A>G	-	Splice acceptor	Guam Espanha Chile Argentina	Cohn et al, 2003 Paupe et al, 2004 Pogue et al, 2005 Martínez-Frías et al, 2007
DMC	<i>DYM</i>	IVS 3 194-1G>A	-	Splice acceptor	Líbano	Paupe et al, 2004 Neumann et al, 2006
DMC	<i>DYM</i>	IVS 4 288-2A>G	-	Splice acceptor	Espanha	Paupe et al, 2004 Martínez-Frías et al, 2007
DMC	<i>DYM</i>	IVS1+34 G>C	-	-	Portugal	Paupe et al, 2004
DMC	<i>DYM</i>	IVS5-2A>G	-	Splice acceptor	Espanha	Pogue et al, 2005
DMC	<i>DYM</i>	208C>T	R70X	Nonsense	Tâmil	Kinning et al, 2005
DMC	<i>DYM</i>	1363C>T	R455X	Nonsense	Tâmil	Kinning et al, 2005
DMC	<i>DYM</i>	Duplicação éxon 2	S47Rfs	Rearranjo	Líbano	Kinning et al, 2005
DMC	<i>DYM</i>	4 cópias do éxon 14	A525Ffs	Rearranjo	Gujarati	Kinning et al, 2005
DMC	<i>DYM</i>	938_942del TGTCT	L646Lfs	Frameshift	Georgia	Neumann et al, 2006
DMC	<i>DYM</i>	1172_1173insC	-	Frameshift	India	Girisha et al, 2008
<b>SMC</b>	<b><i>DYM</i></b>	<b>1624T&gt;C</b>	<b>C542R</b>	<b>Missense</b>	<b>Portugal</b>	<b>Santos et al, 2009</b> <b>Esse Relato</b>
DMC	<i>DYM</i>	IVS15+3G>T	-	Splice Donor	Indonésia	Khalifa et al, 2011

SMC	<i>RAB33B</i>	136A>C	K46Q	Missense	Arábia Saudita	Alshammari et al, 2012
SMC	<i>RAB33B</i>	444T>A	N148K	Missense	Turquia	Dupuis et al, 2013
DMC	<i>DYM</i>	1028_1056del29	-	Frameshift	Turquia	Seven et al, 2014
SMC	<i>RAB33B</i>	211C>T	R71X	Nonsense	India	Salian et al, 2017
SMC	<i>RAB33B</i>	365T>C	F122S	Missense	India	Salian et al, 2017
SMC	<i>RAB33B</i>	490C>T	Q164X	Nonsense	Coreia do Sul	Salian et al, 2017
SMC	<i>RAB33B</i>	48_55delCGGGGCAG	G17Vfs	Frameshift	Coreia do Sul	Salian et al, 2017
<b>DMC</b>	<b><i>DYM</i></b>	<b>1000delA</b>	<b>S334Vfs</b>	<b>Frameshift</b>	<b>Brasil</b>	<b>Esse Relato</b>

---

## 7. ANEXOS

### 7.1 Anexo 1 - Normas de Submissão do Artigo Original

#### 1. SUBMISSION

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

**Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted via the journal's ScholarOne**

**site:** <https://mc.manuscriptcentral.com/ajmg-a>. For more details on how to use ScholarOne, visit [www.wileyauthors.com/scholarone](http://www.wileyauthors.com/scholarone). Note, this journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts.

The submission system will prompt the author to use an ORCID ID (a unique author identifier) to help distinguish their work from that of other researchers. [Click here](#) to find out more.

For help with submissions, please contact the Editorial Office: [ajmgeditorial@wiley.com](mailto:ajmgeditorial@wiley.com). When necessary, the Editorial Office staff may refer questions to the Editor-in-Chief.

[Return to Guideline Sections](#)

#### 2. AIMS AND SCOPE

The **American Journal of Medical Genetics - Part A (AJMG)** gives you continuous coverage of all biological and medical aspects of genetic disorders and birth defects, as well as in-depth documentation of phenotype analysis within the current context of genotype/phenotype correlations. In addition to **Part A**, **AJMG** also publishes two other parts:

- **Part B: Neuropsychiatric Genetics**, covering experimental and clinical investigations of the genetic mechanisms underlying neurologic and psychiatric disorders.
- **Part C: Seminars in Medical Genetics**, guest-edited collections of thematic reviews of topical interest to the readership of **AJMG**.

As a crucial resource to physicians, medical geneticists and associated professionals, the Journal's primary purpose is to report original research in the following areas:

- **Biochemical Genetics**: newborn screening, carrier detection, inborn errors of metabolism in malformation syndromes, natural history studies and management and treatment of individuals with these syndromes;
- **Cancer Genetics**: clinical, experimental and molecular approaches to earlier recognition and treatment of cancer in malformation syndromes;
- **Clinical Genetics**: descriptions of new syndromes, syndromes in diverse populations, new causal and pathogenetic insights into known syndromes, advances in genetic counseling, nosology, anthropometry, anthropology, natural history studies and management;
- **Clinical Molecular Genetics** : linkage, mapping, and gene sequencing;
- **Formal Genetics** : **quantitative, population, and epidemiological genetics**;
- **Molecular Cytogenetics** : **delineation of syndromes due to chromosomal aberration**;
- **Reproductive Genetics** : prenatal diagnosis and the genetics of prenatal and perinatal death in humans.

*AJMGA* also reports on animal models of human genetic disorders, ethical, legal and social issues, fetal genetic pathology and teratology, genetic drift, historical aspects of medical genetics, and studies of twins and twinning. The Journal focuses on the themes surrounding careful phenotype analysis by emphasizing meticulous documentation of phenotype and natural history of conditions. In addition to research articles, regular features of the Journal include clinical reports, editorials, rapid publications, and letters to the editor.

[Return to Guideline Sections](#)

### 3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

**Cover letter:** Authors must submit a cover letter, in a separate file, stating that all contributors have read and approved the submission to the journal. Submission of a paper by a student, fellow, house-officer, or other kind of trainee implies that the first author has obtained, if necessary local approval of submission.

#### **Journal Manuscript Categories:**

**Original Articles.** The Journal seeks papers reporting exciting, original research in medical genetics.

**Clinical Reports.** These reports should be concise and focused. They should address observations of patients (usually 1-2) or a single small family that add substantially to the knowledge of the etiology, pathogenesis and delineation of the natural history or management of the condition described. Reports should include an abstract and key words. These papers should be no more than 12 double spaced manuscript pages in length (including abstract text, figures, tables, and references). Figures/table are restricted to no more than two total, and any additional illustrations will need to be submitted as Supplemental Information for the online publication only. Large tables should always be published as online only material.

**(NEW) Case Reports in Diverse Populations.** This section is aimed to photographically document the phenotypes of molecularly confirmed genetic syndromes from diverse populations. Brief reports of one or more patients with a genetic syndrome will be considered. Preference will be given to reports of patients with rare syndromes, or syndromes not previously published in patients from diverse backgrounds. Emphasis will be on detailed photographic documentation, therefore authors are requested to provide as many figures as possible, with a few figures published in the print version and rest published as online supplementary figures. All manuscripts must have consent of the patient/family for publication of photographs. Articles should not exceed 2-3 printed pages in the journal (6-9 manuscript pages) with limited references. Authors are encouraged to follow the standard guidelines for describing the phenotype and genotype and use the prescribed nomenclature for sequence variants, copy number variations and chromosome results. Case reports of patients with syndromes would be excluded if they have been published previously in large series, like Down syndrome, 22q11.2 deletion syndrome, Noonan syndrome, or Williams syndrome in diverse populations. [See this editorial for more information.](#)

**Newly Recognized Syndrome?** This article type is for cases of possible new syndromes observed in sporadic and familial instances. The focus of the paper should be on the phenotypic documentation. Before submission, standard genetic databases and the literature should have been searched to exclude similar cases. The number of authors on such clinical reports should be kept to a minimum. Avoid duplication of text and legends within the paper. It is not appropriate to include a wide-ranging review of the literature with these reports.

**Invited Comment.** This type of paper is generally solicited but is a submission welcomed from all contributors. They should have a title page and be accompanied by a list of key words for indexing purposes. Editorials are invited by the editors and often address matters of interest or controversy to the readership (Note American Journal of Medical Genetics Part A 161A: 2117, 2013)<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36114/abstract>.

**Research Letters.** These are very brief reports offered in a letter format reporting a clinical or laboratory observation that adds to the scientific knowledge of the condition. They are no more than 9 double spaced manuscript pages including text, figures, and references. As in all letters, the manuscripts are not subdivided into sections nor do they include an abstract. Key words are required for indexing purposes.

**Correspondence.** These are letters to the editor and generally comment on previously published work in the JOURNAL. These are kept brief and to the point. Like all other material published in the JOURNAL, correspondence is subject to editorial or peer review. The corresponding author of the original manuscript which is the subject of the submitted letter will be offered the opportunity to respond. If a response is provided, every effort will be made to publish these letters together. Only one round of comment is allowed. No key words need to be supplied, but on proofs, words should be circled for indexing purposes.

**Rapid Communications.** The Journal features a section devoted to the rapid communication of full-length, critically reviewed papers reporting new and important advances in medical genetics. Our goal is that these manuscripts will be published online in less than 3 weeks after acceptance. In order to have a manuscript considered for Rapid Communication, authors must send a letter of intent along with an abstract to the Editor for consideration prior to submission. The letter of intent should outline the author's rationale for publishing the article as a rapid publication. The Editor or Deputy Editor will respond to the author with a decision. Manuscripts accepted for Rapid publication must adhere to the format of a research article in the JOURNAL.

**Review Articles.** The JOURNAL publishes occasional research reviews. Authors should contact the Editor prior to submission.

**Genetic Drift and Frameshifts.** These article types include feature pieces that communicate reflections by the author on clinical care or experience with families or patients. Frameshifts focuses specifically on narrative medicine and the value of patient's stories in advancing knowledge of the field.

**Book Reviews.** Authors may contact the Editor-in-Chief with a proposal to submit a book review. The topic of the reviewed book should be closely aligned with the mission of the Journal. If the proposal is approved for the submission, instruction will be provided by the editor.

**Conference Reports.** The Journal occasional publishes an executive summary of important conference or scientific meeting that involves topics related to the scope of the Journal. The Journal also on occasion publishes the abstracts of an important meeting on a selected basis.

**Corrigenda and Errata.** These manuscripts are brief communications to correct errors in previously published work in the Journal. The former is for errors that were responsibility of the author(s), and the latter are for errors that are responsibility of the Journal, including editorial staff and production. These may be written by the corresponding author of the relevant manuscript or they may be composed by an editor.

#### p>GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscripts must be submitted in grammatically correct English. Manuscripts that do not meet this standard cannot be reviewed. Authors for whom English is a second language may wish to consult an English-speaking colleague or consider having their manuscript professionally edited before submission to improve the English. A list of independent suppliers of editing services can be found at [http://authorservices.wiley.com/bauthor/english\\_language.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp). All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication. A manuscript is considered for review and possible publication on the condition that it is submitted solely to the journal, and that the manuscript or a substantial portion of it is not under consideration elsewhere.

Novel nucleotide sequence data including genetic mutations must be submitted to a public database prior to publication. See the "Sequence Data" section, below.

**Manuscript terminology.** Manuscript wording and terminology will reflect the Journal's preferred criteria in describing human beings. Individuals described within the manuscript should be regarded with sensitivity. Individuals should be referred to as patients, rather than cases or as having a condition, rather than simply labeled by specific terminology. Avoid any stigmatizing terms, such as "simian crease." If it is necessary to identify an individual, use a numeric designation, e.g. Patient 1, rather than using any other identifying notations, such as initials.

**Human Phenotype Nomenclature:** The Journal requires that all morphologic terminology conform to the preferred terms delineated in the "Elements of Morphology" series (for summary, see Biesecker and Carey, 2011, *Am J Med Genet Part A*, 155A: 969-971 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33772/abstract> ). This applies to the main text, figures, ledgers, and tables. Manuscripts that do not conform to the terminology may be returned.

**The Journal uses the terms "intellectual disability" or "cognitive disability" instead of "mental retardation".**

#### ETHICAL COMPLIANCE

Please include a statement confirming that your study was approved by an ethics committee as the first sentence of your Methods section, under the subheading, "Editorial Policies and Ethical Considerations".

### **INFORMED CONSENT**

The Journal requires that all appropriate steps be taken in obtaining informed consent of any and all human and/or experimental animal subjects participating in the research comprising the manuscript submitted for review and possible publication, and a statement to this effect must be included in the Methods section of the manuscript, under the subheading, "Editorial Policies and Ethical Considerations". Identifying information should not be included in the manuscript unless the information is essential for scientific purposes and the study participants or patients (or parents or guardians) give written informed consent for publication.

### **PATIENT PHOTOGRAPHS**

The Journal strongly prefers to publish unmasked patient photos. We encourage all prospective authors to work with families prior to submission to address the issue of permission for review and possible publication of patient images. If your submission contains ANY identifiable patient images or other protected health information, you MUST provide documented permission from the patient (or the patient's parent, guardian, or legal representative) before the specific material will be circulated among the Journal's editors, reviewers and staff for the purpose of possible publication. The documented permission may be supplied as supplemental material uploaded with the submission. While the manuscript will be processed upon submission, anything considered protected health information will be restricted from access prior to the receipt of documented permission. We caution you that the absence of material or cited figures may adversely impact the manuscript in the review process. The submission of masked photos without sufficient de-identification is strongly discouraged (i.e., facial photographs with only small dark geometric shapes over the eyes are insufficient).

### **DISCLOSURE STATEMENT**

The Journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to, patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to list on the cover letter to the Editor-in-Chief, in the manuscript (under the Acknowledgements section), and in the online submission system ALL pertinent commercial and other relationships.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). See also the Editorial Policies and Ethical Considerations section, below.

[Return to Guideline Sections](#)

## **4. PREPARING THE SUBMISSION**

### **Parts of the Manuscript**

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.

#### **Main Text File**

The text file should be presented in the following order:

- i. The title;
- ii. The full names of the authors (do not include academic degrees);
- iii. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;

- iv. Grant numbers (as applicable-to ensure proper identification of funders with publication requirements-see note under [Author Licensing](#); below);
- v. Abstract and keywords;
- vi. Main text;
- vii. Acknowledgments;
- viii. References;
- ix. Tables (each table complete with title and footnotes);
- x. Figure legends;
- xi. Appendices (if relevant)

Figures and supporting information should be supplied as separate files. Figures must be clearly labeled.

### **Authorship**

Please refer to the journal's Authorship policy in the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on author listing eligibility.

### **Acknowledgements**

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

### **Conflict of Interest Statement**

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the Conflict of Interest section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

### **Abstract**

Please provide an abstract of 200 words containing the major keywords summarizing the article.

### **Keywords**

Please provide three to five keywords.

### **Main Text**

The journal uses US spelling; however, authors may submit using either option, as spelling of accepted papers is converted during the production process.

### **References**

The accuracy of references is the responsibility of the authors. Only published papers and those in press may be included in the reference list. Unpublished data and submitted manuscripts must be cited parenthetically within the text. Personal communications should also be cited within the text; permission in writing from the communicator is required.

References should be prepared according to the *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th edition). The APA website includes a range of [resources for authors](#) learning to write in APA style, including [an overview](#) of the manual, [free tutorials](#) on APA Style basics, and an [APA Style Blog](#). For more information about APA referencing style, please also refer to the [APA FAQ](#).

**EndNote** users can download the style [here](#).

According to APA style, in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

Authors should note that the APA referencing style requires that a Digital Object Identifier (DOI) be provided for all references where available. Also, for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Reference examples follow:

*Journal article*



Beers, S. R., & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483–486. doi:10.1176/appi.ajp.159.3.483

#### *Book*

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

#### *Internet Document*

Norton, R. (2006, November 4). How to train a cat to operate a light switch [Video file]. Retrieved from <http://www.youtube.com/watch?v=Vja83KLQXZs>

#### **Footnotes**

Footnotes should be placed as a list at the end of the paper only, not at the foot of each page. They should be kept to a minimum. Keep footnotes brief; they should contain only short comments tangential to the main argument of the paper and should not include references. They should be numbered in the list and referred to in the text with consecutive, superscript Arabic numerals.

#### **Tables**

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and \*, \*\*, \*\*\* should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

#### **Figure Legends**

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

#### **Figures**

Although authors are encouraged to send the highest quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. [Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

**Figures submitted in color** may be reproduced in color online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. If an author would prefer to have figures printed in color in hard copies of the journal, a fee will be charged by the Publisher.

#### **Additional Files**

##### **Appendices**

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

##### **Supporting Information**

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here](#) for Wiley's FAQs on Supporting Information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

#### **General Style Points**

The following points provide general advice on formatting and style.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the [Bureau International des Poids et Mesures \(BIPM\) website](#) for more information about SI units.
- **Numbers:** numbers under 10 should be spelt out, except for: measurements with a unit (8 mmol/L); age (6 weeks old), or lists with other numbers (11 dogs, 9 cats, 4 gerbils).
- **Trade Names:** Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

### Wiley Author Resources

**Manuscript Preparation Tips:** Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Editing, Translation, and Formatting Support:** [Wiley Editing Services](#) can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

### Video Abstracts

A video abstract can be a quick way to make the message of your research accessible to a much larger audience. Wiley and its partner Research Square offer a service of professionally produced video abstracts, available to authors of articles accepted in this journal. You can learn more about it by [clicking here](#). If you have any questions, please direct them to [videoabstracts@wiley.com](mailto:videoabstracts@wiley.com).

[Return to Guideline Sections](#)

## 5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

### Peer Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Papers will only be sent to review if the Editors determine that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed. Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

### Data Sharing and Data Accessibility

The Journal encourages data sharing wherever possible, unless this is prevented by ethical, privacy, or confidentiality matters. Authors publishing in the journal are therefore encouraged to make their data, scripts, and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper available via a publicly available data repository; however, this is not mandatory. If the study includes original data, at least one author must confirm that he or she had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

### Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: [Declaration of Helsinki](#); [US Federal Policy for the Protection of Human Subjects](#); or [European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice](#)US Federal Policy for the Protection of Human Subjects;. It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (an eye bar must not be used because of insufficient de-identification). Images and information from individual participants will only be published where the authors have obtained the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a [standard patient consent form available](#) for use.

### **Animal Studies**

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the [ARRIVE guidelines](#) for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the US National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#), the US Public Health Service's [Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals](#), and [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#).
- UK authors should conform to UK legislation under the [Animals \(Scientific Procedures\) Act 1986 Amendment Regulations \(SI 2012/3039\)](#).
- European authors outside the UK should conform to [Directive 2010/63/EU](#).

### **Clinical Trial Registration**

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers are included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the Abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

### **Research Reporting Guidelines**

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are encouraged to adhere to recognized research reporting standards. The EQUATOR Network collects more than 370 reporting guidelines for many study types, including for:

- [Randomized trials: CONSORT](#)
- [Observational studies: STROBE](#)
- [Systematic reviews: PRISMA](#)
- [Case reports: CARE](#)
- [Qualitative research: SRQR](#)
- [Diagnostic / prognostic studies: STARD](#)
- [Quality improvement studies: SQUIRE](#)
- [Animal pre-clinical studies: ARRIVE](#)
- [Study protocols: SPIRIT](#)
- [Clinical practice guidelines: AGREE](#)

We also encourage authors to refer to and follow guidelines from:

- [Future of Research Communications and e-Scholarship \(FORCE11\)](#)
- [National Research Council's Institute for Laboratory Animal Research guidelines](#)
- [The Gold Standard Publication Checklist from Hooijmans and colleagues](#)
- [Minimum Information Guidelines from Diverse Bioscience Communities \(MIBBI\) website](#)
- [FAIRsharing website](#)

### Species Names

Upon its first use in the title, abstract, and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (genus, species, and authority) in parentheses. For well-known species, however, scientific names may be omitted from article titles. If no common name exists in English, only the scientific name should be used.

### Genetic Nomenclature

Sequence variants should be described in the text and tables using both DNA and protein designations whenever appropriate. Sequence variant nomenclature must follow the current HGVS guidelines; see [varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org), where examples of acceptable nomenclature are provided.

Human gene nomenclature should follow the standards of the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), see <https://www.genenames.org/>.

### Sequence Data

**Nucleotide sequence mutation/variant data** The Journal supports the recommendations of the Human Variome Project (Cotton RGH et al., Nat Genet. 39: 433, 2007; <http://www.nature.com/ng/journal/v39/n4/full/ng2024.html>). Consequently, authors are required to submit all variants included in an article to the respective Locus Specific Database (LSDB, e.g. <http://www.lovd.nl>) or to a central variant database prior to acceptance (e.g. db SNP or ClinVar, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Authors must confirm the status of database submission in their cover letter and must confirm in the manuscript (e.g., in the methods section) the LSDB(s) or central variant databases to which they have submitted their variants and provide the URL. dbSNP and ClinVar are acceptable choices. The Editors also encourage the use of widely accessible genetics databases as repositories for human gene mapping information, including loci (genes, fragile sites, DNA segments), and probes. In the case of dbSNP, the identification numbers should be used, if available, to describe the variants in the manuscript. Further information, including updates on links to Locus-Specific Databases, can be obtained from the Human Genome Variation Society (HGVS) web site <http://www.hgvs.org>

Microarray data should be MIAME compliant (for guidelines see <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>)

**Nucleotide sequence data** can be submitted in electronic form to any of the three major collaborative databases: DDBJ, EMBL, or GenBank. It is only necessary to submit to one database as data are exchanged between DDBJ, EMBL, and GenBank on a daily basis. The suggested wording for referring to accession-number information is: 'These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number U12345'. Addresses are as follows:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ): [www.ddbj.nig.ac.jp](http://www.ddbj.nig.ac.jp)
- EMBL Nucleotide Archive: [ebi.ac.uk/ena](http://ebi.ac.uk/ena)
- GenBank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

**Protein sequence data** should be submitted to either of the following repositories:

- Protein Information Resource (PIR): [pir.georgetown.edu](http://pir.georgetown.edu).
- SWISS-PROT: [expasy.ch/sprot/sprot-top](http://expasy.ch/sprot/sprot-top)

### Structural Data

For papers describing structural data, atomic coordinates and the associated experimental data should be deposited in the appropriate databank (see below). **Please note that the data in databanks must be released, at the latest, upon publication of the article.** We trust in the cooperation of our authors to ensure that atomic coordinates and experimental data are released on time.

- Proteins and nucleic acids: *Protein Data Bank* ([rcsb.org/pdb](http://rcsb.org/pdb)).
- NMR spectroscopy data: *BioMagResBank* ([bmr.b.wisc.edu](http://bmr.b.wisc.edu)).

### **Conflict of Interest**

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

### **Funding**

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: [www.crossref.org/services/funder-registry](http://www.crossref.org/services/funder-registry).

### **Authorship**

The list of authors should accurately illustrate who contributed to the work and how. All those listed as authors should qualify for authorship according to the following criteria:

1. Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;
3. Given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and
4. Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section (for example, to recognize contributions from people who provided technical help, collation of data, writing assistance, acquisition of funding, or a department chairperson who provided general support). Prior to submitting the article all authors should agree on the order in which their names will be listed in the manuscript.

### **Additional Authorship Options**

Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. 'X and Y should be considered joint first author' or 'X and Y should be considered joint senior author.'

### **Publication Ethics**

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Read Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley's Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

[Return to the Guideline Sections](#)

## **6. AUTHOR LICENSING**

If a paper is accepted for publication, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to [Author Services](#), where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

### **For authors signing the copyright transfer agreement**

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the [Copyright FAQs](#).

### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License (CC-BY) OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License (CC-BY-NC) OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License (CC-BY-NC-ND) OAA

General information regarding licensing and copyright is available on the [Wiley Author Services](#) and the [Wiley Open Access websites](#).

### **Note to NIH, The Wellcome Trust and the Research Councils UK Grantees**

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. Please click [here](#) for further information. If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust or the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in compliance with The Wellcome Trust and Research Councils UK requirements.

### **Self-Archiving Definitions and Policies**

Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

[Return to Guideline Sections](#)

## **7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE**

### **Accepted Articles**

All accepted manuscripts are subject to editing. Authors have final approval of changes prior to publication.

### **Proofs**

Once the paper is typeset, the author will receive an email notification with full instructions on how to provide proof corrections.

Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made during the editorial process – authors should check proofs carefully. Note that proofs should be returned within 48 hours from receipt of first proof.

### **Publication Charges**

**Color figures.** Color figures may be published online free of charge; however, the journal charges for publishing figures in color in print. If the author supplies color figures, they will be sent a Color Work Agreement once the accepted paper moves to the production process. If the Color Work Agreement is not returned by the specified date, figures will be converted to black and white for print publication.

[Return to Guideline Sections](#)

## **8. POST PUBLICATION**

### **Access and Sharing**

When the article is published online:

- The author receives an email alert (if requested).
- The link to the published article can be shared through social media.
- The author will have free access to the paper (after accepting the Terms & Conditions of use, they can view the article).
- The corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert and free online access to the article.

For additional important information on Wiley's Article Sharing policy, click [here](#).

Print copies of the article can now be ordered (instructions are sent at proofing stage or email [chris.jones@sheridan.com](mailto:chris.jones@sheridan.com)).

#### **Promoting the Article**

To find out how to best promote an article, click [here](#).

#### **Measuring the Impact of an Article**

Wiley also helps our authors measure the impact of their research through specialist partnerships with [Kudos](#) and [Altmetric](#).

[Return to Guideline Sections](#)

## **9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS**

#### **Editorial Office:**

**Steven Perez** E-mail: [ajmgeditorial@wiley.com](mailto:ajmgeditorial@wiley.com)

#### **Journal Production:**

**Alverne Ball** E-mail: [ajmgprod@wiley.com](mailto:ajmgprod@wiley.com)

*Author Guidelines updated August 24, 2018*

## 7.2 Anexo 2 - Parecer Consubstanciado do CEP

UFMA - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO MARANHÃO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DOENÇAS GENÉTICAS NO MARANHÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL

**Pesquisador:** SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 1

**CAAE:** 98317018.6.0000.5087

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.934.811

#### Apresentação do Projeto:

Desde que surgiu como campo da medicina, a Genética Médica vem alcançando importância crescente dentre as especialidades médicas, lidando predominantemente com as doenças raras, ou seja, aquelas que atingem 5-7 indivíduos a cada 10000, e que em conjunto perfazem 7000

patologias, com 80% delas tendo etiologia genética e acometendo 6-8% da população global. No Brasil, as malformações congênitas, deformidades

e anomalias cromossômicas são a segunda causa de mortalidade infantil em todas as regiões. Esse dado traz à tona a importância crescente da

Genética Médica na investigação das doenças que estão se tornando mais prevalentes com a transição epidemiológica, desse modo, desde 1998, a

Organização Mundial de Saúde (OMS) tem apontado a necessidade de que países em desenvolvimento iniciem atividades de promoção e proteção

à saúde no campo das enfermidades de origem primariamente genética e dos defeitos congênitos.

Este projeto visa, então, a descrição das características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes portadores de doenças de etiologia

genética prevalentes no Maranhão, a fim de contribuir para a descrição clínica dos pacientes

**Endereço:** Avenida dos Portugueses, 1968 CEB Velho

**Bairro:** Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética      **CEP:** 65.080-040

**UF:** MA      **Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)3272-8708      **Fax:** (98)3272-8708      **E-mail:** cepufma@ufma.br



UFMA - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.934.811

afetados por doenças genéticas, detecção de suas variantes patogênicas e estabelecimento de correlações genótipo/fenótipo. Trata-se de um estudo retrospectivo, de corte transversal, descritivo e com abordagem quantitativa, que terá duração de 5 anos, onde serão agrupados pacientes acometidos por doenças genéticas com maior relevância clínico-epidemiológica no Maranhão em acompanhamento no Ambulatório de Genética Médica do Hospital Infantil Dr. Juvêncio Matos e Maternidade de Alta Complexidade do Maranhão. Prosseguir-se-á com revisão da literatura acerca das doenças genéticas selecionadas, além de redação tanto de série de casos específicas, bem como estudo amplo acerca do perfil clínico epidemiológico dos portadores de anomalias congênitas e/ou doenças genéticas do estado do Maranhão. As informações serão obtidas fundamentalmente por meio de revisão do prontuário. No tocante aos agravos selecionados para estudos de séries de casos, os pacientes em suas consultas de retorno serão convidados a participar do estudo mediante consentimento expresso via assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos através da Plataforma Brasil, no qual manifesta também a autorização ou não de registro fotográfico de alterações clínico-dismorfológicas e de resultados de exames previamente realizados.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Geral**

Descrever as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes portadores de doenças de etiologia genética prevalentes no Maranhão.

##### **Específicos**

- Averiguar o perfil epidemiológico dos pacientes encaminhados para avaliação de médico geneticista no Estado do MA.
- Verificar os agravos diagnosticados em avaliação de médico geneticista segundo variáveis clínico-laboratoriais.
- Estimar a prevalência dos agravos de etiologia genética diagnosticados no Maranhão.
- Correlacionar novas variantes genéticas e seus correspondentes fenotípicos.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho  
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040  
UF: MA Município: SAO LUIS  
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.934.811

- Identificar a ocorrência não usual de uma variante patogênica na população.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Os riscos são os mínimos pois a análise de material biológico é em geral obtida por meios não invasivos (sangue periférico - total sangue coletado geralmente em torno de 3ml até 2 colheres de sopa ou swab de mucosa oral), bem como não cumprirão propósito de apenas fornecer dados para a pesquisa, mas sim investigar o diagnóstico da causa da doença em questão e para melhor orientar o tratamento.

##### **Benefícios:**

Não haverá nenhuma vantagem direta, tal como remuneração, com a participação neste estudo, porém, os resultados poderão ajudar no entendimento da epidemiologia e aspectos clínicos das doenças genéticas e poderá contribuir, a longo prazo, para a melhoria do diagnóstico e melhor distribuição de recursos para tratamento dessas desordens.

Comentário: foram apresentados de forma adequada

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está bem fundamentada e estruturada, com Introdução, justificativa, objetivos, metodologia, resultados esperados, orçamento, cronograma e referências.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi apresentado toda a documentação necessária, Folha de rosto, ORÇAMENTO e FINANCIAMENTO, cronograma, TCLE, e Carta de autorização de execução.

#### **Recomendações:**

não há

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não existem pendências.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1988 CEB Velho  
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040  
UF: MA Município: SAO LUIS  
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.934.811

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1202034.pdf	28/08/2018 21:54:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EPIDEMIOLOGIA_GM_FINAL.docx	28/08/2018 21:50:07	SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SES.pdf	20/08/2018 18:33:00	SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EPIDEMIOLOGIA_FINAL.pdf	20/08/2018 18:11:27	SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EPIDEMIOLOGIA_GM.docx	20/08/2018 18:10:50	SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_projeto_epidemiologia.pdf	20/08/2018 18:09:55	SILMA REGINA FERREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO LUIS, 03 de Outubro de 2018

---

**Assinado por:**  
**FRANCISCO NAVARRO**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho  
**Bairro:** Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br